

Aus der Universitätskinderklinik Freiburg im Breisgau
Direktor: Professor Dr. W. Keller

Die Bedeutung der Toxoplasmose als intrauterine und postnatal erworbene Infektion im Kindesalter

Kurzfassung der

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Reinhold Maas

aus

Saarbrücken

1961

—

Dekan: Professor Dr. H. Krauß
Referent: Professor Dr. O. Vivell



Aus der Universitätskinderklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. W. KELLER)

**Die Bedeutung der Toxoplasmose
als intrauterine und postnatal erworbene Infektion im Kindesalter***

Von O. VIVELL und R. MAAS

(Eingegangen am 27. Januar 1962)

Die Toxoplasmose hat im letzten Jahrzehnt sowohl als intrauterine Infektion wie auch als postnatal erworbene Erkrankung wachsende Bedeutung erlangt. Schon in früheren Jahren haben wir uns mehrfach mit Problemen dieser Erkrankung befaßt, wobei

* Die vorliegende Veröffentlichung enthält wesentliche Teile der Inauguraldissertation von R. MAAS.

wir die Spezifität der diagnostischen Methoden durch Vergleich des Sabin-Feldman-Testes mit dem Toxoplasminhauttest überprüften, die Durchseuchung in der gesunden Bevölkerung untersuchten und uns mit dem Problem der Bedeutung der Toxoplasmose in der Gravidität beschäftigten. Typische Fälle konnataler Erkrankungen haben wir in einem kasuistischen

Beitrag mitgeteilt. Eine Toxoplasmoseepidemie in einem Tierstall gab Gelegenheit, diese Erkrankung bei Kaninchen und Meerschweinchen zu beobachten.

Die vorliegende Arbeit soll über die an der Freiburger Kinderklinik in den Jahren 1951–1961 auf Grund der serologischen Tests als gesichert angesehenen Toxoplasmosefälle berichten, die bereits früher mitgeteilte Kasuistik ergänzen und einen Einblick in die Bedeutung dieser Erkrankung als intrauterine und postnatal erworbene Infektion vermitteln.

In diesem Zeitraum haben wir insgesamt 33 Toxoplasmoseerkrankungen klinisch beobachten können, von denen vermutlich 11 Kinder an einer konnatalen und 22 Kinder an einer erworbenen Form der Infektion erkrankt waren, 4 der Patienten sind verstorben. Tab. 1 zeigt die Verteilung der Fälle auf die einzelnen Jahre. Man gewinnt den Eindruck, daß diese Erkrankung in den letzten Jahren etwas zugenommen hat.

Tabelle 1 (Todesfälle in Klammern angegeben)

	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	Gesamt
konnatale Toxoplasmose	2(2)		1	2(1)		2		1	1	1	1	11
erworbene Toxoplasmose					1(1)	2		2	3	9	5	22
Gesamtzahl	2		1	2	1	4		3	4	10	6	33

Die 33 Krankheitsfälle verteilen sich unterschiedlich auf den Regierungsbezirk Südbaden. 4 Fälle wurden uns aus den an Südbaden angrenzenden Kreisen eingewiesen. In den Kreisen des engeren Einzugsgebietes der Freiburger Kinderklinik (Freiburg, Lahr, Wolfach, Emmendingen, Müllheim, Lörrach, Säckingen, Waldshut, Neustadt) beobachteten wir insgesamt 22 Toxoplasmosefälle, davon 8 konnatale und 14 erworbene Formen. Die kindliche Bevölkerung der Geburtsjahrgänge 1951–1960 beläuft sich in diesem Raum auf rund 130000. Demnach liegt die Gesamtmorbidität bei mindestens 0,17‰. Es ist zu berücksichtigen, daß wir vermutlich nicht alle diese Erkrankungen in unserer Klinik erfaßt haben, so daß die tatsächliche Morbidität höher liegen dürfte. THALHAMMER hat die Zahl der theoretisch möglichen konnatalen Toxoplasmoseinfektionen unter der Annahme berechnet, daß eine Infektion nur in der zweiten Graviditätshälfte zustande kommt, d. h. innerhalb von 20 Wochen und nur bei frisch infizierten Müttern während einer Parasitämie, die auf etwa eine halbe Woche angesetzt wird. Man kann nun unter Berücksichtigung einer durchschnittlichen Kinderzahl und des Anstiegs der Durchseuchung bei gesunden Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr rein rechnerisch ermitteln, daß etwa 6 von 1000 Lebendgeborenen konnatal mit Toxoplasmen infiziert werden können. Da die von uns früher ermittelte Durchseuchungspräzession annähernd der von THALHAMMER entspricht, dürften diese Werte in etwa auch für unser Gebiet gelten. Wir haben schon früher auf Grund serologischer Untersuchungen an 326 schwangeren Frauen das Vorkommen der konnatalen Toxoplasmose auf 1‰ geschätzt (VIVELL und BUHN). Demnach müßten, um die Differenz zwischen dem theoretisch ermittelten Wert von 6‰ und der tatsächlich gefundenen wesentlich niedriger liegenden Morbidität

zu erklären, zahlreiche intrauterine Infektionen asymptomatisch oder oligosymptomatisch verlaufen und daher unserer Beobachtung entgehen. Wir werden später noch auf dieses Problem zurückkommen.

Die Beurteilung, ob ein Krankheitsfall, bei dem ein hoher Titer im Sabin-Feldman-Test festgestellt wurde, wirklich eine Toxoplasmoseerkrankung ist, kann im Einzelfall sehr schwierig sein. Bei den konnatalen Formen kennen wir allerdings eine recht typische Symptomatik, die eine Einordnung solcher Erkrankungen viel leichter erlaubt als bei der postnatal erworbenen Infektion. Die letzteren Erkrankungen sind in ihrem klinischen Bild außerordentlich mannigfaltig. Es kommen hierbei sowohl oligosymptomatische Toxoplasmosen wie z. B. isolierte Lymphknoten- oder Augentoxoplasmosen, generalisierte Erkrankungen mit Exanthemen, Pneumonien, Myokarditiden und vor allem Meningo-Encephalitiden zur Beobachtung. Da der Parasitennachweis nur in sehr seltenen Fällen gelingt, glauben wir nur dann berechtigt zu sein, eine konnatale oder erworbene Toxoplasmose anzunehmen, wenn der Sabin-Feldman-Test einen hohen Titer aufweist und möglichst

auch die Komplementbindungsreaktion (KBR) einen positiven Reaktionsausfall erkennen läßt.

Während PIEKARSKI bei einem SFT-Titer 1:256 und einer positiven Reaktion über 1:5 in der KBR einen Hinweis auf eine frische Infektion annimmt, haben wir nur die Fälle in unsere Kasuistik aufgenommen, bei denen der SFT-Titer mindestens vorübergehend 1:1000 und mehr betrug. Die folgende Tab. 2 gibt eine Übersicht über unser Beobachtungsgut. Dabei sind die 11 vermutlich konnatalen Erkrankungen vorangestellt. Die Reihenfolge entspricht dem Datum der Klinikeinweisung. Sowohl die Symptome bei Einweisung wie das beobachtete Krankheitsbild sind zusammen mit den serologischen Befunden angegeben. Wir haben davon abgesehen, die einzelnen Titer der KBR aufzuführen. Nur bei einem Patienten konnten wir Toxoplasmen im Liquor nachweisen, obwohl uns die Morphologie dieser Erreger aus langjähriger Erfahrung mit der Auszählung des Sabin-Feldman-Testes sehr geläufig ist.

Die in der Tabelle erwähnten Fälle 1 und 2 wurden bereits früher kasuistisch beschrieben (VIVELL, BUHN und RICHARZ). Ergänzend sollen noch einzelne weitere von uns beobachtete konnatale Erkrankungsformen mitgeteilt werden.

Fall 4: G. W., männlich, geb. 6. 3. 1954, stat. Aufnahme 6. 5. 1954.

Die Eltern des Kindes leben in der Stadt, hielten aber einen Dackel, der während der Schwangerschaft der Mutter an Durchfällen litt. Nach störungsfreier Schwangerschaft wurde das Kind 8 Tage vor dem errechneten Termin durch Sectio entbunden. Es fiel früh schon eine verstärkte Venenzeichnung am Kopf auf. Das Kind begann im Alter von 6 Wochen schlecht zu trinken, die Mutter berichtete von krampfhaftem Zusammenzucken, z. T. mit Schnäuzchenbildung und Masseterspasmus. Bei der Aufnahme war die Haut grau marmoriert, die Schleimhäute blaß. Bei Berührung konnte man Myoklonien am ganzen Körper auslösen, Opisthotonusstellung, deutlicher Hydrocephalus, Kopfumfang 45 cm,

Tabelle 2

Beob. Nr.	Name Geschlecht	Symptome, die zur Einweisung führten	Kalk- einlagerungen im Gehirn	Hydro- cephalus	Augen- hintergrund- befund	Serologie				Erreger- nachweis	Beobachtetes Krankheitsbild
						Kind		Mutter			
						SFT	KBR	SFT	KBR		
Konnatale Toxoplasmosen											
1	G. O. m	Krämpfe, Fieber, Husten Erbrechen	+	+	+	1600 800		1600 200		neg.	epileptiforme Krämpfe Porencephalie
2	Th.R. m	Augenveränderungen Krämpfe	+	+	+	40 1600 800 64		400 400 200 256		neg.	Decerebrierung manifeste Epilepsie Blindheit
3	Sch.G. w	Krämpfe, Schielen	+		+	4096					Krämpfe, Schielen Chorioretinitis
4	G.W. m	Apathie, Spasmophilie, Krampfbereitschaft		+	+	16000	pos.	16000		pos.	Encephalomalacie
5	Ch.R. w	Schielen	+		+	64 1024		1024			Schielen
6	K.R. m	Schielen, Exanthem Fieber, Bronchitis			+	64000 16000 4000 4000	pos. pos. pos. pos.	256 256	neg. pos.		Schielen Lymphknotenschwellung
7	P.M. w	rezidivierendes Fieber	+		+	1000 16000	pos.				rezidivierendes Fieber Anämie, Nephritis
8	H.K. m	Größenzunahme des Kopfes, Krämpfe	+	+	+	64000 64000		64000 16000		pos.	zunehm. Hydrocephalus spastische Parese der unteren Extremitäten
9	G.H. m	Krämpfe, Fieber, Husten	+	+	+	16000 64000	pos.	4000	pos.		Diplegia spast. inf. Residualepilepsie
10	W.A. w	Schielen	+		+	16000 256 16000 4000	pos. pos. pos. pos.	16000	pos.		Schielen
11	L.A. w	Größenzunahme des Kopfes	+	+	+	512 4000	pos. pos.	512	pos.	neg.	zunehm. Hydrocephalus Spitz-Holter-Ventil
Postnatal erworbene Toxoplasmosen											
12	K.L. w	Kopfschmerzen, Krämpfe Apathie				4096 32000	pos.			neg.	Meningoencephalitis
13	N.H. m	Krämpfe				4000					Epilepsie
14	L.S. m	Schwerhörigkeit Entwicklungsstörung			+	16000 64000	pos.				Schwerhörigkeit Seelentaubheit
15	J.H. w	Sprachstörungen			+	64000 256	pos. neg.				asymptom. Tox.-Inf. Sprachstörung
16	B.W. m	Dystrophie				16000 4000 4000	pos.	4000	pos.		asymptom. Tox.-Inf. Dystrophie
17	W.W. m	Sprachstörungen			+	64000	pos.				Sprachstörung und Facialisparese
18	W.M. m	Sprachstörungen				1000	neg.	256	neg.		Sprachstörungen
19	K.M. w	Stat. Entwicklungs- rückstand				16000	pos.	64	neg.		Stat. Entwicklungs- rückstand
20	M.J. w	Fieber, Bewußtlosigkeit, Krämpfe		+	+	16000	pos.	256	neg.		schweres postencephaliti- sches Zustandsbild
21	D.B. w	Kopfschmerzen, Fieber, Krämpfe		+		1000 16000 1000 256	pos. pos. pos. neg.	16000 1000	pos. pos.		Epileptiforme Krämpfe, verzögerte Sprach- entwicklung
22	K.R. m	Stat. Entwicklungsrück- stand, Sprachstörungen Enkopresis, Enuresis		+		4000	pos.	neg.	neg.		Stat. Entwicklungsrück- stand, Sprachstörungen, Rh-Inkompatibilität
23	S.E. w	Schwindelanfälle				4000 1000	pos. pos.				Schwindelanfälle
24	S.P. m	Schreikrämpfe, Schmerz- zustände				4000	pos.	256			Cephalgien, Schreikrämpfe Erregungszustände
25	B.H. m	Enuresis		+		1000	pos.	1000	pos.		latenter Verlauf der Toxo- plasmose, Enuresis

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Beob. Nr.	Name Geschlecht	Symptome, die zur Einweisung führten	Kalk- einlagerungen im Gehirn	Hydro- cephalus	Augen- hintergrund- befund	Serologie				Erreger- nachweis	Beobachtetes Krankheitsbild
						Kind		Mutter			
						SFT	KBR	SFT	KBR		
26	B.G. w	Entwicklungsrückstand		+	+	64000 1000 4000	pos. pos. pos.	64	neg.		Entwicklungsrückstand mit Endzustand einer völligen Debilität
27	S.R. m	Erbrechen, Fieber Schluckbeschwerden			+	16000 16000 64000	pos. pos. pos.	256	neg.		Meningoencephalitis
28	A.H. m	Krämpfe, Übelkeit Erbrechen		+		64000	pos.	neg.			Epilepsie
29	W.E. m	rez. fieberhafte Krämpfe				16000	pos.	1000	neg.		symptom. Epilepsie
30	H.R. m	epileptiforme Anfälle		+		4000 64000	pos. pos.	64	pos.		Encephalitis symptom. Epilepsie
31	R.B. w	Schielen			+	4000 1000	pos. pos.	256	neg.		schlechtes Sehvermögen, unbeeinflussbarer Strabismus
32	Z.R. m	BNS-Krämpfe		+	+	4000	pos.	64	neg.		Propulsivepilepsie, BNS- Krämpfe Hypsarrhythmie Gibbs
33	R.C. m	rez. Fieberschübe mit Exanthem, Krämpfe				neg. 1000 256	neg. pos. neg.				rez. Fieberschübe Exanthem

große Fontanelle weit offen und prall gespannt, auch die Sagittalnaht klappt weit. Erhebliche Stauung der Schädelvenen. Milz 2 QF unter dem Rippenbogen tastbar, Leber hart, 2 QF unter dem Rippenbogen. Phänomen der untergehenden Sonne, ophthalmoskopisch bds. am Fundus ältere und frische chorioretinitische Herde. Im Luftencephalogramm ausgedehnte Defektbildungen bei Hydrocephalus oclusus, keine Kalkschatten nachweisbar. Im Liquor 46 Zellen, Pandy + + +, Spinnwebgerinnsel, im frischen Liquorsediment Toxoplasmen nachweisbar. SFT-Titer des Kindes 1:16000, der Mutter ebenfalls 1:16000.

Verlauf: Während der Klinikbeobachtung traten häufig Temperaturzacken bis 40° C auf, zeitweise generalisierte Krampfanfälle, die nur wenig beeinflussbar waren. Exitus des Kindes 5 Wochen nach Klinikaufnahme an einer schweren Enteritis. Bei der Obduktion fand sich eine nekrotisierende, z. T. geschwürige Enteritis und Colitis, toxische Verfettung der Leber, Albuminurie und Hämoglobinurie, mäßige eitrigre Bronchitis mit beginnenden bronchopneumonischen Herden. Toxoplasmen konnten nicht nachgewiesen werden. Eine Kopfsektion war nicht gestattet.

Fall 6: K. R., männlich, geb. 5. 5. 1955, stat. Aufnahme 9. 11. 1956.

Im 5. Monat der Gravidität litt die Mutter an einem nicht juckenden, vorwiegend am Stamm lokalisierten Exanthem. Im Alter von einem Jahr erkrankte das Kind an einer hartnäckigen Bronchitis. Nach deren Abklingen kam es zu einem plötzlichen Fieberanstieg um 39° C und Auftreten eines generalisierten Exanthems, das nach 4 Tagen abblähte. Ein Augenarzt, der wegen Strabismus konsultiert wurde, stellte eine Chorioretinitis centralis peracta fest und veranlaßte die Einweisung wegen Verdachts auf Toxoplasmose. Das Kind zeigte bei der Aufnahme einen Strabismus convergens concomitans, im Fundus war eine alte zentrale chorioretinitische Narbe zu erkennen. SFT-Titer des Kindes 1:64000, KBR + + +, SFT-Titer der Mutter 1:256, KBR negativ. Im September 1961 war der Strabismus noch unverändert. Der SFT-Titer lag bei 1:4000, die KBR 1:5 positiv, SFT-Titer der Mutter 1:256, KBR 1:5 positiv.

Fall 8: H. K., männlich, geb. 30. 10. 1956, stat. Aufnahme 28. 5. 1958.

Krampfanfälle, die im Alter von 3 Wochen erstmals aufgetreten waren, besserten sich spontan nach 5 Monaten. Im Vordergrund stand die auffallende Größenzunahme des Kopfes (48 cm im Alter von 6 Monaten). Sonnenuntergangsphänomen der Bulbi, unkoordinierte Augenbewegungen, ferner ophthalmoskopisch ein großes Opticusaderhautkolobom mit stark pigmentiertem Saum. Im Frühjahr 1957 betrug der SFT-Titer

1:64000. Zu dieser Zeit wurde das Kind in einem auswärtigen Krankenhaus beobachtet. Bei der Luftencephalographie im Juni 1958 in unserer Klinik zeigte sich eine riesige Erweiterung der Ventrikelräume. Die Hirnrinde stellte sich nur als schmale Schicht dar (Abb. 1). Der Kopfumfang betrug 55 cm. Diskrete intracerebrale Verkalkungen waren auf der Schädelaufnahme erkennbar. An den Extremitäten hatte sich eine spastische Diplegie ausgebildet. Der SFT-Titer des Kindes lag noch immer bei 1:64000, KBR 1:80 positiv. Die Mutter hatte einen Titer von 1:16000, KBR 1:10 positiv. Es handelte sich um einen toxoplasmogenen Defektzustand, der bei Kontrolluntersuchung im Herbst 1961 noch unverändert war. Das Kind konnte den Kopf noch nicht heben, Krämpfe wurden bei antikonvulsiver Therapie nicht mehr beobachtet.

Fall 9: G. H., männlich, geb. 4. 7. 1958, stat. Aufnahme 20. 2. 1959.

Die Eltern haben ein landwirtschaftliches Anwesen. Anfang Februar 1959 erkrankte das Kind mit Krämpfen. Nach erscheinungsfreiem Intervall plötzlich hohe Temperaturen. Unter dem Bild einer schweren Bronchopneumonie kam es zur stationären Aufnahme. Die Röntgenaufnahme des Schädels zeigte deutliche strichförmige Kalkschatten (Abb. 2). An beiden Augen fanden sich ausgedehnte Netzhaut-Aderhaut-Narben am hinteren Augenpol, Opticusatrophie, Nystagmus, Amblyopie, SFT-Titer 1:16000, KBR + + +, Mutter: SFT 1:4000, KBR 1:10 + + +. Bis Januar 1961 litt das Kind an rezidivierenden fieberhaften Bronchitiden. Krämpfe traten mehrmals am Tage auf. Neurologisch fand sich jetzt das Bild einer schwersten Diplegia spastica infantilis mit Blindheit. Ausgeprägtes digito-oculäres Phänomen. Im Luftencephalogramm großer Hydrocephalus externus und internus.

Fall 11: L. A., weiblich, geb. 6. 5. 1960, stat. Aufnahme 2. 2. 1961.

Die Familie lebt auf dem Land. Im ersten Lebensjahr hatte der Kopfumfang des Kindes ständig zugenommen, November 1960 49 cm, Februar 1961 52 cm. Auswärts war ein SFT-Titer von 1:512 bei der Mutter und beim Kind festgestellt worden, KBR je + + +. Der 9 Monate alte Säugling konnte bei der stationären Aufnahme noch nicht sitzen. Kernigesches und Lasèguesches Zeichen positiv, Strabismus divergens, Sonnenuntergangsphänomen, Opticusatrophie rechts. SFT-Titer 1:4000, KBR 1:20 + + +, 1:40 + + +. Röntgenologisch wurden intracerebrale Verkalkungen nachgewiesen. Im Luftencephalogramm großer Hydrocephalus externus und internus. Eine Shuntoperation nach Spitz-Holter wurde im Herbst 1961 vorgenommen.

Auch aus der Gruppe der 22 erworbenen Toxoplasmosen möchten wir bemerkenswerte Verlaufs-

formen mitteilen, um damit die Vielgestaltigkeit dieser Erkrankung aufzuzeigen.

Fall 12: K. L., weiblich, geb. 12. 12. 1946, stat. Aufnahme am 24. 10. 1955.

Im Juni 1955 verendete im Elternhaus eine Katze unter Krämpfen. Das Kind hatte zu diesem Tier engen Kontakt. Seit Juli 1955 klagte das Mädchen ständig über Kopfschmerzen, Ende August erstmals Krämpfe. Wegen zunehmender meningoencephalitischer Symptome und Epilepsie erfolgte die stationäre Aufnahme. Das klinische Bild sprach für eine Einschlußkörperchenencephalitis mit Myoklonien an allen Extremitäten. Das Kind wurde immer apathischer, hatte schließlich keinen Kontakt zur Umgebung mehr. Liquorbefund: Normale Zellzahl, albuminkolloidale Dissoziation, vermehrte Globuline, normales Gesamteiweiß. Im EEG normaler Befund, bei der Luftencephalographie normales Ventrikelsystem ohne Verdrängungserscheinungen. Zunehmend verstärkte sich das Krampfleiden, die Spastizität aller Extremitäten nahm zu. Unter Temperaturanstieg und weiterer Verschlechterung des Allgemeinbefindens verstarb das Kind unter den Zeichen eines zentralen Atem- und Kreislaufversagens. Eine Obduktion wurde abgelehnt. Der SFT-Titer betrug bei der Aufnahme 1:4096, erreichte vor dem Tode 1:32000, KBR +++.

Fall 20: M. I., weiblich, geb. 25. 7. 1957, stat. Aufnahme 19. 11. 1960.

Im April 1958 erkrankte der Säugling plötzlich mit hohem Fieber, Bewußtlosigkeit und sich häufenden epileptiformen Krämpfen. Er wurde auswärts stationär behandelt. Das Kind hatte seither stets Temperaturen um 38° C und höher. Die Krampfstöße wurden spontan seltener, es stellte sich jedoch ein generalisierter Spasmus der gesamten Körpermuskulatur ein. Das Kind war nie ansprechbar. Häusliche Pflege von August 1958 bis Juli 1959. Dann erneute Klinikaufnahme auswärts, da die Krämpfe sich wieder häuften. Das Kind reagierte auf keine Umweltreize, lag in extremer Opisthotonusstellung, Extremitäten spastisch versteift, leerer Blick. Im Luftencephalogramm ausgeprägter Hydrocephalus internus links. Seit August weitere Pflege zu Hause. Im Januar 1960 erfolgte Einweisung in unsere Klinik. Es fand sich das Bild einer ausgeprägten Enthirnungsstarre (Abb. 3). Athetotische Bewegungen der Hände, schwerer Spasmus der gesamten Muskulatur. Ophthalmologisch Horizontalnystagmus und Opticusatrophie, Augen reagierten nicht auf Lichtreize. SFT-Titer des Kindes 1:16000, KBR 1:20 +++, Titer der Mutter 1:256, KBR negativ.

Fall 23: Sch. E., weiblich, geb. 8. 4. 1957, stat. Aufnahme 10. 6. 1960.

1959 erstmals Schwindelanfälle. Das Kind schrie auf, taumelte und fiel nach der Seite. Nach erscheinungsfreiem Intervall von einigen Monaten traten die Anfälle erneut auf. Die klinischen Untersuchungen einschließlich Schädelaufnahme und Augenuntersuchung ergaben normale Befunde. Im EEG vereinzelt paroxysmale Abläufe, keine sicheren Krampfpotentiale. SFT-Titer 1:4000, KBR 1:10 +++. Eine Serumkontrolle im Oktober 1961 zeigte einen Titer 1:1000, KBR 1:5 +++. Anfälle waren nicht mehr aufgetreten.

Fall 27: S. R., männlich, geb. 3. 6. 1954, stat. Aufnahme 26. 10. 1960.

Plötzliches Erbrechen, Schluckbeschwerden, hohe Temperaturen, Nackenschmerzen führten unter der Diagnose Meningoencephalitis zur Klinikeinweisung des 6jährigen Kindes. Am Abend des Aufnahmetages trat zunehmende Benommenheit auf. Der Junge war an den folgenden 4 Tagen nicht ansprechbar, gelegentlich generalisiertes Krampfen. Anfangs Strabismus convergens links mit Doppelsehen. Allmählich begann sich das Bewußtsein aufzuheben, nach einigen Tagen setzte er sich spontan im Bett auf und spielte. Im Liquor Pleocytose von 146 Zellen, Eiweißvermehrung, pathologische Kolloidkurven, im EEG generalisierte, wechselnd lokalisierte Krampfpotentiale. SFT-Titer 1:16000, KBR 1:20 +++, Titer der Mutter 1:256, KBR negativ. Nach weiteren 8 Wochen Titeranstieg auf 1:64000, KBR 1:40 +++, 1:80 +. Aus dem Stuhl des Kindes wurde Poliovirus Typ I isoliert. In diesem Fall kann das Krankheitsbild sowohl eine atypische Poliomyelitis wie eine akute Toxoplasmose gewesen sein. Die hohen Titer im SFT sprechen jedenfalls für das Vorliegen einer frischen Infektion mit Toxoplasmen. Nach der Entlassung hatte der Junge keinerlei Beschwerden mehr.

Fall 30: H. R., männlich, geb. 14. 9. 1959, stat. Aufnahme 29. 5. 1961.

Im Februar 1961 trat bei dem Kind öfters eine Urticaria auf. Im April erkrankte es an Masern mit hohen Temperaturen und Pseudocroup. Mitte Mai häuften sich zu Hause Anfälle mit

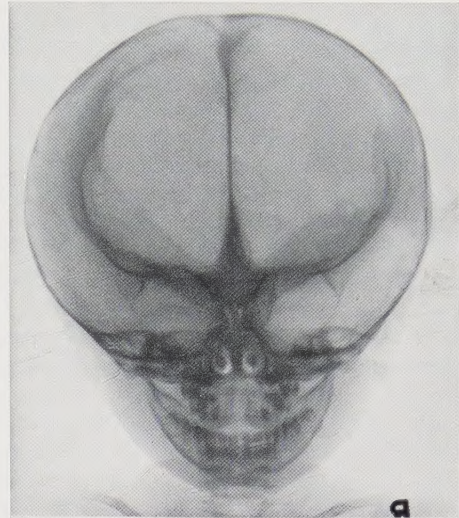


Abb. 1. Luftencephalographie Fall 8



Abb. 2. Schädelaufnahme Fall 9. Strichförmige Verkalkungsherde

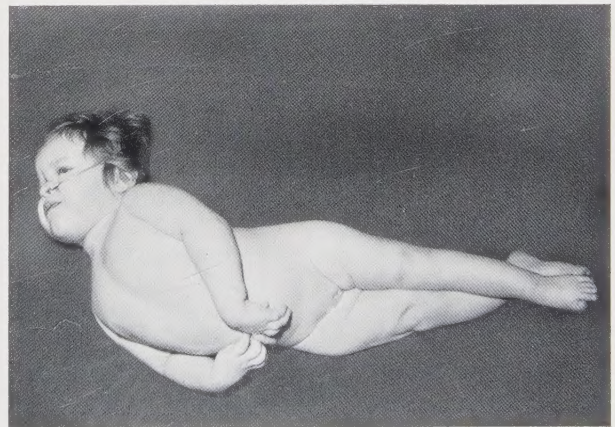


Abb. 3. Schwere Enthirnungsstarre mit Opisthotonus. Endzustand einer vermutlich erworbenen Toxoplasmose

plötzlichem Tonusverlust und Verdrehen der Augen. Während der stationären Behandlung wurden keine Epilepsieäquivalente mehr beobachtet. Im EEG fanden sich aber häufige generalisierte Krampfpotentiale. SFT-Titer 1:4000, KBR

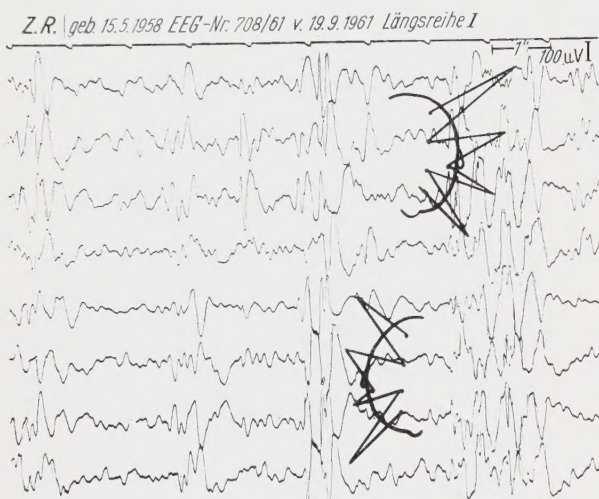


Abb. 4. EEG bei Aufnahme, typische Hypsarrhythmie Gibbs

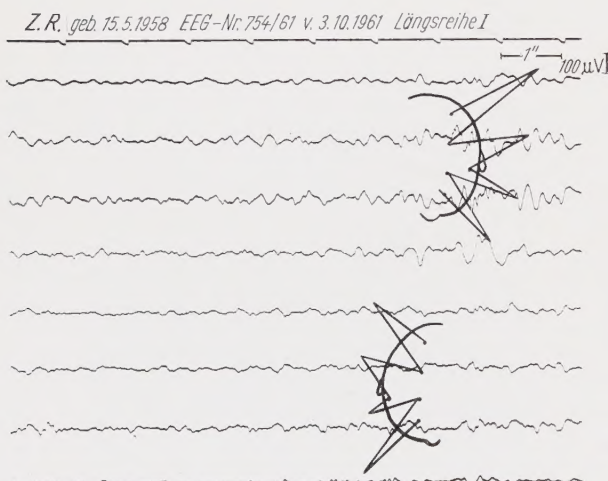


Abb. 5. EEG 14 Tage später nach ACTH-Behandlung, weitgehende Normalisierung des Befundes

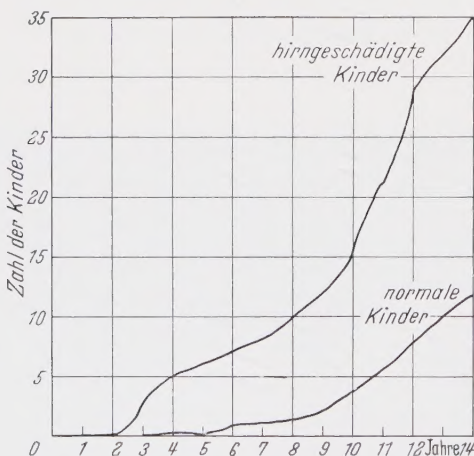


Abb. 6. Summenkurve positiver Toxoplasmin-Hautreaktionen

1:40++++, Titer der Mutter 1:64, KBR 1:5+. In der Folgezeit stieg der SFT-Titer des Jungen auf 64000 an, KBR 1:20++++, 1:40++. Unter antikonvulsiver Therapie blieb das Kind bisher erscheinungsfrei.

Fall 32: Z. R., männlich, geb. 15. 5. 1958, stat. Aufnahme 18. 6. 1961.

Im Dezember 1958 war erstmals eine typische Propulsiv-epilepsie beobachtet worden. Die Anfälle hielten sich bis März 1959 und klangen spontan nach einem unbeeinflussbaren Fieberanstieg auf 41,5° C ab. Im September 1961 traten erneut BNS-Krämpfe auf. Jetzt wurde das Kind stationär eingewiesen. Die elektroencephalographische Untersuchung zeigte die typische Hypsarrhythmie Gibbs (Abb. 4). Auf eine Therapie mit ACTH und Dexamethason normalisierte sich der EEG-Befund weitgehend (Abb. 5). SFT-Titer 1:4000, KBR 1:10++++, 1:20++++, Titer der Mutter 1:64, KBR negativ.

Fall 33: R. C., männlich, geb. 11. 7. 1956, stat. Aufnahme 16. 10. 1961.

Anfang Januar 1959 wurde auf dem elterlichen Hof ein Kalb notgeschlachtet, das an den Hinterbeinen stark lahmt. 2 Tage später erkrankte das Kind mit hohem Fieber (40° C). Das klinische Bild entsprach einer Bronchopneumonie. Im Februar 1960 erneut hohes Fieber und erstmals Krämpfe. Während des stationären Aufenthaltes häuften sich Schüttelkrämpfe des Rumpfes und der Extremitäten. Röntgenologisch wurde ein massives Infiltrat im linken Lungenunterfeld beobachtet. Der SFT-Titer war negativ, ebenso die KBR. Seit Mitte September 1961 fieberte das Kind jeden 2. Tag mit Temperaturen um 39–40° C. Mit diesen Fieberschüben trat jedesmal ein girlandenförmiges, wenig ausgeprägtes Exanthem auf, das im fieberfreien Intervall gänzlich abblaute. Seit dem 12. Oktober regelmäßig Erbrechen im Fiebergipfel. Der SFT-Titer betrug Anfang November 1:1000, KBR 1:5++. Titerkontrolle Mitte November ergab Titerabfall auf 1:256, KBR negativ. Der Toxoplasminhauttest war zweimal negativ. Unter Antibiotica und Daraprim verschwanden die Fieberschübe.

Diese Zusammenstellung der Toxoplasmoseerkrankungen unserer Klinik dürfte, wie erwähnt, keinen vollständigen Einblick in die Schäden vermitteln, die vermutlich durch die Toxoplasmose angerichtet werden. Wir haben deshalb, ähnlich wie THALHAMMER, versucht, aus dem Vergleich der Durchseuchungsquoten gleichaltriger gesunder und cerebral geschädigter Kinder weitere Anhaltspunkte zu gewinnen (HÖNICKE). Zu diesem Zweck bedienten wir uns des Toxoplasminhauttestes, der nach unseren Erfahrungen eine Übereinstimmung von 96 % mit dem Sabin-Feldman-Test erkennen läßt. Es wurden 100 cerebral geschädigte Kinder, vor allem Hilfsschüler getestet. Der Hirnschaden erstreckte sich von geringen Graden der Debität bis zur ausgesprochenen Idiotie. Die untersuchten Kinder gehörten meist der Stadtbevölkerung an, zu einem geringen Prozentsatz stammten sie vom Lande. Eine Kontrollgruppe von 100 gesunden Kindern gleicher Altersgruppen zeigte dasselbe Verhältnis von Stadt- und Landkindern.

Den Vergleich der beiden untersuchten Gruppen zeigt Abb. 6.

Wir haben — ebenso wie THALHAMMER — bis zum 5. Lebensjahr keinen positiven Hauttest gesehen, ohne nicht gleichzeitig auch auf Toxoplasmose verdächtige Symptome zu finden. In der Gruppe der cerebral geschädigten Kinder fand sich eine dreimal höhere Durchseuchungsquote als bei gesunden Kindern. Dies spricht dafür, daß eine durchgemachte Toxoplasmoseinfektion eine nicht unwesentliche Rolle beim Zustandekommen cerebraler Schäden spielt. Wenn man den nachgewiesenen Durchsechungsüberschuß bei hirngeschädigten Kindern als toxoplasmosebedingt ansieht, dann sind rund 20% der angeborenen Hirnschäden auf diese Infektionskrankheit zurückzuführen. THALHAMMER fand bei ähnlichen Untersuchungen an 364 cerebral geschädigten Kindern 17% mehr Infizierte als in der Kontrollgruppe von 300 gesunden Kindern. Wir haben bei der Erfassung

der cerebral geschädigten Kinder alle ohne Einschränkung hinsichtlich der Ätiologie des Hirnschadens getestet, während THALHAMMER für seine Untersuchungsgruppen einen Ausschluß derjenigen Schäden durchführte, für die eine Toxoplasmose nicht in Betracht kam, und ebenso der Fälle, die für Toxoplasmose typische Symptome zeigten.

Vergleichen wir das Ergebnis unserer Untersuchungen mit der Feststellung von THALHAMMER, daß 17 % der angeborenen Hirnschäden auf eine Toxoplasmoseinfektion zurückzuführen sind, so ergibt sich, wenn wir die Untersuchungsbedingungen bei THALHAMMER in Betracht ziehen, eine weitgehende Übereinstimmung. Hier finden sich offensichtlich noch viele Fälle, die die Differenz zwischen klinisch erkannten konnatalen Toxoplasmosen und der theoretisch errechneten Morbiditätszahl ausmachen.

Diskussion

Unsere Beobachtungen bestätigen, daß die *konnatale Toxoplasmose* eine charakteristische Symptomatologie erkennen läßt. Die klassische Symptomentrias: intracerebrale Verkalkungen, Hydrocephalus und chorioretinitische Augenveränderungen war bei 5 von 11 dieser Erkrankungen nachweisbar. Bei 9 Fällen fanden sich Kalkherde auf der Schädelaufnahme, Augenhintergrundbefunde wiesen alle 11 Erkrankten auf. Sechsmal bestand ein Krampfleiden. Von den 11 Beobachtungen waren 6 männlichen und 5 weiblichen Geschlechts, 3 haben einen letalen Verlauf genommen. Meist konnte die Diagnose in den beiden ersten Lebensjahren gestellt werden. Wir sind uns allerdings bewußt, daß eine sichere Abgrenzung von konnatal und exogen erworbenen Formen im Einzelfall recht schwierig sein kann. Außer an der serologischen haben wir uns auch an der klinischen Symptomatologie orientiert. In den Familien der konnatal erkrankten Kinder fanden sich achtmal Haustiere, die als Infektionsquelle in Betracht kommen konnten. Einmal handelte es sich um das Kind eines Schäfers, ein anderes Mal hatte in der Zeit der Geburt des Kindes ein in der Familie gehaltener Dackel Durchfälle. Nur 2 Kinder stammten aus der Stadt. Hinweissymptome während der Schwangerschaft fanden sich nur einmal, ein Exanthem im 5. Monat bei Fall 6.

Die *erworbene Toxoplasmose* zeigte eine sehr einheitliche Symptomatik. Neben generalisierten Erkrankungen mit Meningoencephalitis, rezivierendem Fieber und Exanthem fanden sich besonders Krampfleiden, u. a. eine typische Propulsivepilepsie. Nicht selten waren Intelligenzdefekte, Augenerkrankungen verschiedener Art, Sprachstörungen und allgemeiner Entwicklungsrückstand vorhanden. In Einzelfällen mit hohen SFT-Titern fehlten Krankheitserscheinungen. Auch von den erworbenen Toxoplasmosen stammten die meisten vom Lande (19 von 22) und hatten dementsprechend Umgang mit Tieren. Einmal wurde angegeben, daß einen Monat vor der Erkrankung des Kindes eine Katze unter Krämpfen verendete (Fall 12), ein andermal war 2 Tage vor Krankheitsbeginn ein gelähmtes Kalb notgeschlachtet worden (Fall 33).

Die *spezifische Behandlung* der Toxoplasmoseerkrankungen haben wir mit Sulfonamiden, meist Cibazol, Andal, Ornal in altersgemäßer Dosierung durchgeführt. Gleichzeitig gaben wir fast regelmäßig

Daraprim 3mal $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Tablette 10 Tage lang. Gelegentlich wurden die 10tägigen Kuren in längeren Zeitabständen wiederholt. Die Beurteilung des Erfolges dieser Therapie ist wegen der außerordentlich wechselnden Erkrankungsschwere nur mit größter Zurückhaltung möglich, zumal häufig gleichzeitig eine antikonvulsive Therapie erforderlich war. Schäden wurden bei dieser Behandlung nicht beobachtet, doch haben wir öfters einen günstigen Eindruck gewonnen.

Die Toxoplasmose spielt als Fetopathie neben der Lues bei uns eine bedeutsame Rolle. Andere Fetopathien, wie etwa die Cytomegalie, Listeriose, angeborene Tuberkulose und ähnliche Erkrankungen, treten demgegenüber stark zurück. Während GENZ in Berlin im Zeitraum von 7 Jahren neben 66 Toxoplasmoseerkrankungen nur 16 angeborene Luesfälle fand, standen in unserem Einzugsgebiet den 11 konnatalen Toxoplasmoseinfektionen immerhin 58 Fälle von Lues connata gegenüber. Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings, daß die asymptomatischen Erkrankungen bei der Lues leicht erfaßt und registriert werden, bei der Toxoplasmose aber dem Nachweis meist entgehen. Es ist demnach zu vermuten, daß die *Toxoplasmose* auch bei uns z. Z. die *klinisch bedeutendste Fetopathie* ist. Diese Feststellung wird durch den sehr häufigen positiven Antikörpernachweis bei Kindern mit angeborenen Hirnschäden noch unterstrichen. Es wäre daher wünschenswert, durch eine gezielte Prophylaxe in der Schwangerschaft die durch diese Erkrankung verursachten Schäden zu verhüten. Antikörper finden sich in unserem Raum allerdings bei 60–65 % aller Schwangeren. Es sprechen aber sehr viele Argumente für die Annahme, daß eine Gefährdung des Feten nur dann zustande kommt, wenn eine frische Infektion in der zweiten Schwangerschaftshälfte erfolgt ist. Diese läßt sich durch eine Antikörperkonversion, ja schon durch das Positivwerden des Toxoplasminhauttestes im Verlauf der Gravidität erkennen. Wenn man bedenkt, daß nach Schätzungen von THALHAMMER, die wir durch die vorgelegten eigenen Untersuchungen bestätigen konnten, rund 15–20 % der angeborenen Hirnschäden durch eine Toxoplasmose verursacht sein können, dann versteht man die *Dringlichkeit einer pränatalen Prophylaxe*. Diese kann bei gefährdeten Schwangeren mit einer kombinierten Sulfonamid-Daraprimkur in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft erfolgen.

Zusammenfassung

In den Jahren 1951–1961 wurden an der Freiburger Universitätskinderklinik insgesamt 33 Toxoplasmosefälle, darunter 11 konnatale beobachtet. Vier Kinder sind verstorben.

Aus der Zahl der Beobachtungen im engeren Einzugsbereich der Klinik läßt sich eine Gesamtmorbidität von mindestens 0,17 $\frac{0}{00}$ berechnen.

Untersuchungen mit dem Toxoplasminhauttest bei cerebral geschädigten und gesunden gleichaltrigen Kindern ergaben, daß von 100 Kindern mit Hirnschäden 35 positiv reagierten, von gesunden Kontrollkindern nur 12. Somit ergibt sich, daß etwa 20 % der frühkindlichen Hirnschäden möglicherweise auf nicht erkannten Toxoplasmoseinfektionen beruhen.

Bei der konnatalen Toxoplasmose überwog das klassische Bild der Symptomentrias: Verkalkungen im Gehirn, Hydrocephalus und Augenhintergrunds-

veränderungen. Das klinische Bild der erworbenen Toxoplasmose war wesentlich uneinheitlicher. Ein Kind (Fall 32) hatte typische BNS-Krämpfe, ein anderes bot ein hochfieberhaftes Krankheitsbild mit Exanthem.

28 der erkrankten Kinder wohnten auf dem Lande, 5 in der Stadt. In 20 Fällen fanden sich Haustiere in der engeren Umgebung, dreimal wurde auf kranke Tiere hingewiesen.

Ein Vergleich zwischen Toxoplasmose und Lues connata ergab, daß die letztere Erkrankung in unserem Beobachtungszeitraum zwar zahlenmäßig überwiegt, daß die Toxoplasmose aber hinsichtlich der von ihr verursachten Schäden derzeit die wichtigste Fetopathie ist. Eine prophylaktische Behandlung gefährdeter Schwangerschaften ist dringend geboten.

Literatur: BUHN, W. H.: Serologische Reihenuntersuchungen mit dem Sabin-Feldmanschen Serofarbstest auf Toxoplasmose bei Schwangeren und Wöchnerinnen. (Zugleich ein Bei-

trag zur diaplazentaren Übertragung der Toxoplasmoseantikörper.) Diss. Freiburg 1952. — GENZ, H.: Die sozialhygienische Bedeutung der Toxoplasmose. Stuttgart: Thieme 1960. — HELLBRÜGGE, TH.: Konnatale Toxoplasmose. München: Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski 1957. — HÖNICKE, D.: Vergleichende Untersuchungen mit dem Toxoplasminhauttest bei cerebrall geschädigten und gesunden gleichaltrigen Kindern. Diss. Freiburg 1953. — KELLER, W., u. O. VIVELL: Z. Kinderheilk. **71**, 42 (1952). — PIEKARSKI, G.: Münch. med. Wschr. **17**, 842 (1960). — THALHAMMER, O.: Toxoplasmose bei Mensch und Tier. Wien-Bonn: W. Maudrich 1957. — VERSÉ, H.: Med. Welt **1961**, 1866, 1919. — VIVELL, O.: Z. Kinderheilk. **70**, 271 (1952). — Über die Bedeutung des Antikörperrnachweises für die Diagnose der connatalen Toxoplasmose. Tagg. Südwest-dsch. Kinderärzte, Stuttgart 21. 6. 1952. — VIVELL, O., u. W. H. BUHN: Z. ges. Hyg. **135**, 298 (1952); — Ärztl. Forsch. **7**, 326 (1953). — VIVELL, O., H. W. BUHN u. H. RICHARZ: Mschr. Kinderheilk. **100**, 400 (1952).

Anschriften: Prof. Dr. O. VIVELL,
Univ. Kinderklinik
78 Freiburg/Brsg., Mathildenstraße 1
Dr. R. MAAS
66 Saarbrücken, Im Füllgarten 17

Lebenslauf

Am 7. 2. 1930 wurde ich, Reinhold Maas, als Sohn des Lokführers Otto Maas und seiner Ehefrau Anna geb. Bastian zu Saarbrücken geboren. Von 1936-1941 Besuch der Volksschule zu Saarbrücken. Von 1941-1951 Besuch des Realreformgymnasiums Saarbrücken, das nach Kriegsende der Oberrealschule Saarbrücken angeschlossen war. Die Schulzeit wurde 1939/40 und 1944/45 wegen kriegsbedingter Evakuierung der Stadt je 1 Jahr lang unterbrochen.

Nach Jurastudium an den Universitäten Paris und Saarbrücken begann ich 1953 das Studium der Medizin an der Universität Köln. Die ärztliche Vorprüfung legte ich 1956 an der Universität Heidelberg ab. Die klinischen Semester absolvierte ich an den Universitäten Kiel und Freiburg/Brg.

1959 Medizinisches Staatsexamen an der Universität Freiburg. Seitdem war ich als Medizinalassistent in Chirurgie, Gynäkologie und Innere Medizin tätig.

Originaltitel der Dissertation:

„Die Toxoplasmose im Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Freiburg in den Jahren 1951-1961“.

